前言／

本公司與中國醫藥學院藥學研究所建教合作，並於78年度簽訂中藥研究計畫，由蔡輝彥博士及林文川博士負責進行「中藥方劑對大白鼠實驗胃潰瘍效果之研究」，完成二份報告願以此結果和讀者分享……。

－林文川・倪大仁－
－蔡輝彥・謝明村－

中藥方劑對大白鼠實驗胃潰瘍效果之研究（Ⅱ）

緒言

在數種方劑的預試驗中，我們發現三黃瀉心湯對胃損傷具有抑制作用，因此在本實驗中，我們進一步使用各種不同的大白鼠胃損傷模式來探討其對胃的保護作用。

實驗材料及方法

一、藥材製備

黃連、黃芩、大黃以1:1:1的比率，以甲醇溫浸抽出，在低於50℃下，減壓濃縮之。臨用時以dimethylsulfoid (DMSO)溶解備用。

二、實驗方法

使用Sprague-Dawley系雄性大白鼠，體重200-250g。動物實驗前禁食一個晚上，但不禁水。在給藥前一小時將飲水移去。給與三黃瀉心湯後30分鐘投與各種不同的胃潰瘍誘導劑。

1.酒精胃損傷

大白鼠經口投與99.5%酒精(1ml/rat)，1小時後以棍棒將其擊昏，開腹取出胃，由十二指腸灌注2% formalin，並浸置於2% formalin中10分鐘然後沿胃大彎剪開，胃內容物以自來水洗淨。胃平鋪，觀察胃黏膜出血斑點之大

小。
胃黏膜出血斑點大小之評定標準：
出血斑點長度 2mm 以下者計數爲 0.2。
出血斑點長度 2-4mm 者計數爲 1。
出血斑點長度 4-6mm 者計數爲 2。
出血斑點長度 6-8mm 者計數爲 3。
出血斑點長度 8mm 以上者計數爲 4。
最後，以總潰瘍計數來比較抗胃潰瘍的效果。

2.鹽酸胃損傷

大白鼠經口投與 0.6N 鹽酸 (1ml/rat)，其餘操作如同酒精胃損傷。

3.氫氧化鈉胃損傷

大白鼠經口投與 0.2N 氫氧化鈉 (1ml/rat)，其餘操作如同酒精胃損傷。

4.乙醯水楊酸＋鹽酸胃損傷

大白鼠經口投與 30mg 乙醯水楊酸 (1ml/rat)，而乙醯水楊酸懸浮於事先調整爲 0.35 N HCl 的 0.5% CMC。其餘操作如同酒精胃損傷。

5.乙醯水楊酸胃損傷

乙醯水楊酸懸浮於 0.5% CMC。大白鼠經口投與乙醯水楊酸 (300mg/kg)，經 5 小時後，取其胃。其餘操作如同酒精胃損傷。

6.indomethacin 胃損傷

indomethacin 以少量，tween 60 助溶於生理食鹽水。大白鼠經皮下投與 indomethacin(25mg/kg)，經 5 小時後，取其胃。其餘操作如同酒精胃損傷。

7.水浸拘束引起的胃損傷

三黃瀉心湯經口投與後，將大白鼠裝進實驗籠中，浸入恆溫 (21℃) 之水槽中，水面與大白鼠的劍突齊高，7 小時後由水槽中取出大白鼠。其餘操作如同酒精胃損傷。

統計方法：以單尾變異數分析及 Dunnet test。

實驗結果

1.三黃瀉心湯對腐蝕劑引起胃損傷的保護作用

三黃瀉心湯對 99.5% 酒精胃損傷、0.6N 鹽酸胃損傷、乙醯水楊酸 (30mg/rat) +0.35 N 鹽酸胃損傷及 0.2N 氫氧化鈉胃損傷具用量依存性抑制作用。(如表 1)

2.三黃瀉心湯對 indomethacin, aspirin, 及水浸拘束引起胃損傷的保護作用

三黃瀉心湯對 indomethacin, aspirin 引起的胃損傷具保護作用，但對水浸拘束胃損傷則無影響。(如表 2)

討論

已知口服前列腺素 E2 對胃黏膜腐蝕劑諸如：酒精、鹽酸、氫氧化鈉、乙醯水楊酸＋鹽酸所造成的胃黏膜損傷具保護作用 (1)。另外，胃黏膜受到刺激可以產生前列腺素 E2 而對胃黏膜形成保護作用，即所謂適應性的保護作用 (2)。事先口服三黃瀉心湯對胃黏膜腐蝕劑所造成的胃黏膜損傷具保護作用。除此之外，口服三黃瀉心湯對前列腺素合成具抑制作用的 indomethacin，乙醯水楊酸所引起的胃黏膜損傷亦具保護作用 (2)。基於此我們推測口服三黃瀉心湯對胃黏膜的保護作用，可能是經由刺激前列腺素 E2 的產生。對於水浸拘束胃損傷無效，可能是水浸拘束引起胃運動增強 (3)，加速了三黃瀉心湯的排除，而減少了前列腺素 E2 產生。

金匱要略「心氣不足，吐血，衄血、瀉心湯主之。」本實驗證實了三黃瀉心湯對胃黏膜出血具預防效果。至於其詳細的作用機轉則有待進一步探討。

參考文獻

1.Robert, A., Nezamis, J.E., Lancaster, C. and Hanchar, A.J.: Cytoprotection by prostaglandins in rats: prevention of gastric necrosis produced by alcohol, HCl, NaOH, hypertonic NaCl, and thermal injury. Gastroenterology 77, 433-443 (1979)

2.Wallace, J.L. and Cohen, M.M.: Gastric mucosal protection with chronic mild restraint: role of endogenous prostaglandins. Am. J. Physiol. 247, G127-G132, (1984)

3.Garrick, T., Buack, S. and Bass, P: Gastric motility is a major factor in cold restraint-induced lesion formation in rats. Am. J. Physiol. 250, G191-G199.(1986)

（本文由醫學博士　林文川・藥學博士蔡輝彥・中國醫藥學院藥學院研究所所長　謝明村及講師　譚思滙先生所撰寫）

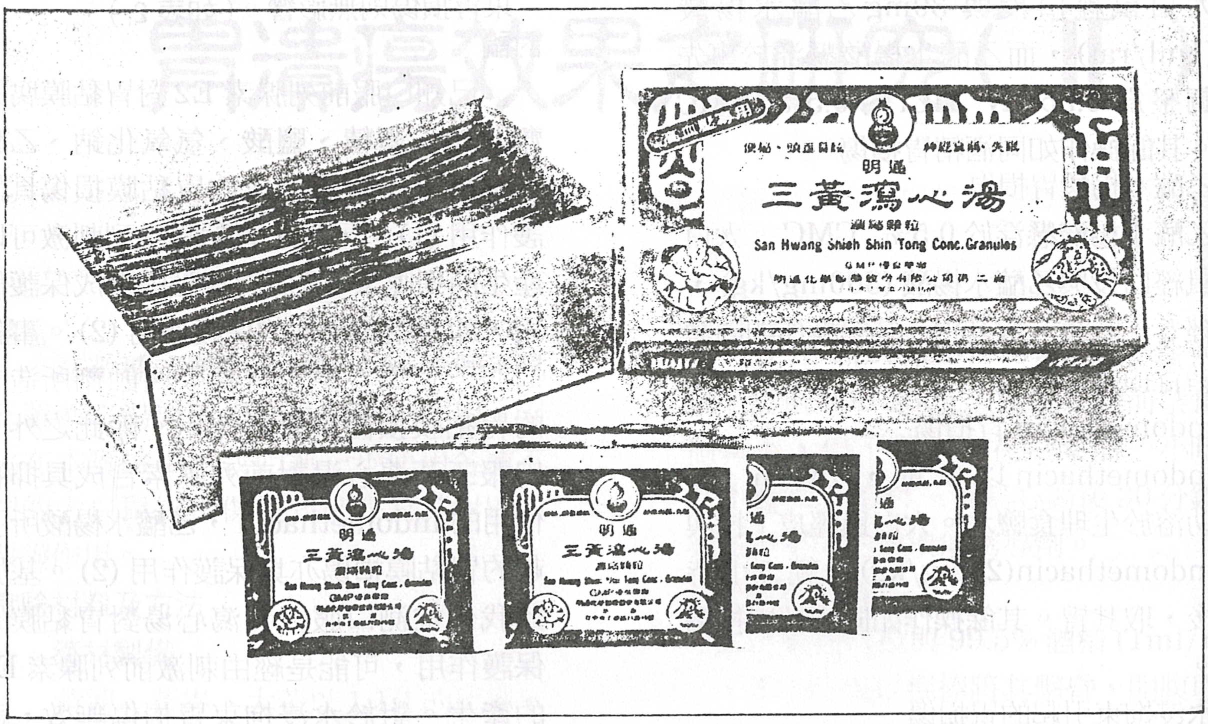

表 1. 三黃瀉心湯對腐蝕劑引起胃損傷的保護作用

藥　物	劑量 (g/kg)	潰瘍指數	抑制率 (%)	動物數
		酒精胃損傷		
DMSO	-	13.37 ± 2.79	-	8
三黃瀉心湯	0.1	8.12 ± 1.92	39.3	8
	0.5	3.67 ± 2.44*	72.6	8
	1.0	1.37 ± 1.01**	89.7	8
Carbenoxolone	0.1	5.61 ± 1.25*	58.0	8
		鹽酸胃損傷		
DMSO	-	33.35 ± 3.25	-	8
三黃瀉心湯	0.1	24.50 ± 4.34	26.5	8
	0.5	6.10 ± 0.98**	81.7	8
	1.0	5.28 ± 0.99**	84.1	8
		乙醯水楊酸＋鹽酸胃損傷		
DMSO	-	17.30 ± 5.15	-	8
三黃瀉心湯	0.1	9.75 ± 2.99	43.6	8
	0.5	2.90 ± 1.72*	83.2	8
	1.0	2.60 ± 1.37*	84.9	8
		氫氧化鈉胃損傷		
DMSO	-	11.68 ± 3.66	-	8
三黃瀉心湯	0.1	5.67 ± 2.41	51.4	8
	0.5	2.50 ± 1.72*	78.6	8
	1.0	2.00 ± 1.36*	82.2	8

All values are means+S.E. $^*p<0.05$, $^{**}p<0.01$ compared with DMSO (dimethylsulfoid) group.

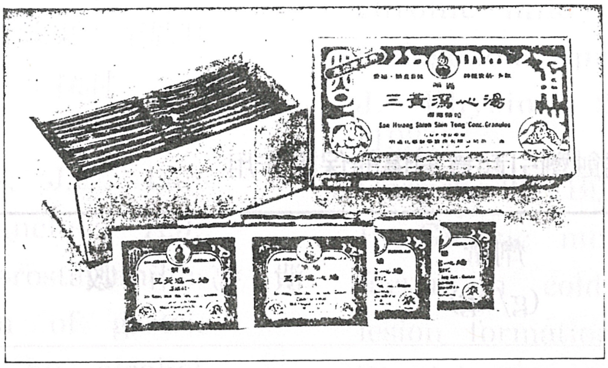

表 2.三黃瀉心湯對 indomethacin, aspirin, 及水浸拘束引起胃損傷的保護作用

藥 物	劑量 (g/kg)	潰 瘍 指 數	抑制率 (%)	動物數
		indomethacin 胃損傷		
DMSO	-	8.12 ± 1.01	-	8
三黃瀉心湯	0.1	4.32 ± 1.08*	46.8	8
	0.5	2.60 ± 1.10**	67.9	8
Carbenoxolone	0.1	5.54 ± 2.17	31.8	8
		乙醯水楊酸胃損傷		
DMSO	-	5.78 ± 1.80	-	8
三黃瀉心湯	0.1	4.10 ± 1.46	29.06	8
	0.5	0.74 ± 0.59**	87.19	8
Carbenoxolone	0.1	5.51 ± 2.16	4.7	8
		水浸拘束引起的胃損傷		
DMSO	-	11.55 ± 1.96	-	8
三黃瀉心湯	0.1	7.10 ± 1.83	38.5	8
	0.5	9.40 ± 2.34	18.6	8
	1.0	9.75 ± 0.88	15.6	8

All values are means + S.E. *p<0.05, **p<0.01 compared with DMSO group.